Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Der Einfluß der Therapie auf die Überlebenszeit von Plasmocytompatienten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und der Therapieintensität

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulla Köhle
aus Eßlingen

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0016

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Der Einfluß der Therapie auf die Überlebenszeit von Plasmocytompatienten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und der Therapieintensität

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulla Köhle
aus Eßlingen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	5
A Krankengut	5
B Statistische Methodik	15
C Darstellungsverfahren	16
III. Ergebnisse	17
1. Einteilung nach Krankheitsstadien	21
2. Einteilung nach Therapieintensität	28
3. Sicherung der Altershomogenität .	34
4. Überlebenszeit der Vergleichsgruppen	37
IV. Diskussion	43
V. Zusammenfassung	55
VI. Literaturverzeichnis	56

I. Einleitung

Das Plasmocytom ist eine Erkrankung, die erst Mitte des 19. Jahrhunderts erforscht und bekannt wurde.

1846 beschrieb J. Dalrymple (15) als erster den Autopsiebefund eines an "mollities ossium" verstorbenen Kranken. 1848 berichtete H. Bence-Jones (6) über unbekannte Eiweißkörper bei einem an "mollities ossium" erkrankten Menschen. 1873 gab J. Rustizky (62) die anatomisch-pathologische Beschreibung eines Myeloms heraus. Im Jahre 1889 folgte die klinische Beschreibung des Myeloms von O. Kahler (29), der damit der Krankheit seinen Namen gab.

Ab 1900 häufen sich die Veröffentlichungen von biochemischen und klinischen Erkenntnissen der Erkrankung. Einzelne Krankheitsbilder, wie rudimentäre Paraproteinämie, Begleitparaproteinämie und Makroglobulinämie Waldenström werden vom Plasmocytom differenziert. (3, 41, 42, 43)

In den letzten Jahrzehnten wird die Erkrankung immer häufiger diagnostiziert. H. Stobbe und G. P. Wildner (66) berichten darüber in einer Morbiditätsstatistik. Die Arbeit gibt Aufschluß über die von 1953 - 58 jahrgangsweisen Neuerkrankungen an Plasmocytom. (Allerdings werden zum Plasmocytom alle malignen Plasmocytosen, diffusen Plasmocytomatosen, Plasmacelleukämien sowie solitäre und extramedulläre Plasmocytome gerechnet.) Dabei zeigt sich für das männliche wie für das weibliche Geschlecht eine steigende Tendenz der Neuerkrankungen.

1953 erkrankten in der DDR umgerechnet auf 1 Million der Bevölkerung 4,13 Personen an Plasmocytom, 1958 waren es 8,59 Personen, also mehr als die doppelte Anzahl.

Es ist nicht sicher, ob diese Entwicklung auf einer echten biologischen Zunahme der Krankheit, einer verbesserten Meldepflicht oder der inzwischen fortgeschrittenen Plasmocytomdiagnostik beruht.

Interessant ist auch die Stellung, die das Plasmocytom innerhalb der gesamten Geschwulsterkrankungen einnimmt. In der DDR beträgt der Anteil der Myelome innerhalb aller Geschwulsterkrankungen 0,27 %, davon sind 0,3 % der Erkrankten Männer, 0,25 % Frauen.

Diese Werte sind von Land zu Land verschieden. Für Nordamerika treffen heute ungefähr die gleichen Angaben zu wie für die DDR. In Skandinavien liegt der Prozentsatz der Plasmocytompatienten innerhalb aller Geschwulsterkrankungen etwa 3 mal so hoch. In Schweden kommen auf 100 000 Einwohner 3 Männer und 9 Frauen, die jährlich an Plasmocytom neuerkranken (72). Für Norwegen gilt: auf 100 000 Personen der Gesamtbevölkerung erkranken 4,5 Männer und 3,8 Frauen jährlich neu an Myelom. Der Anteil am gesamten Krebsregister beträgt somit 0,85 % Männer und 0,78 % Frauen.

Die Ansichten über eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit (ÜZ) von Plasmocytompatienten durch eine cytostatische, radiologische oder Corticosteroidbehandlung sind nicht einheitlich. Einerseits wird eine derartige Beeinflussung des Krankheitsablaufes angenommen (4, 21, 36, 40, 51, 60), von anderen Autoren jedoch abgelehnt (5, 27, 46).

Diese divergierenden Angaben beruhen sicherlich zu einem großen Teil auf der Anwendung unterschiedlicher, d.h. älterer und moderner Cytostatika, der verschiedenen Behandlungsintensität und der wechselnden Zusammensetzung des Krankengutes.

Durch die modernen technischen Untersuchungsverfahren, wie der Ultrazentrifugierung, der Stärkegel- und

Immunelektrophorese und des angesammelten Beobachtungsmaterials über den Verlauf dieser Erkrankung ist es jetzt auch möglich, das Krankheitsbild des Plasmocytoms besser zu differenzieren und von anderen Krankheitsbildern abzugrenzen. Dadurch kann ein homogeneres Vergleichsmaterial untersucht werden.

Wir versuchten daher, unter Berücksichtigung dieser Faktoren anhand des uns zugänglichen Krankengutes folgende Fragen zu klären:

1. Ist die Lebenserwartung der Myelomkranken durch eine antitumoröse Therapie (Cystostatika-Corticosteroid-Strahlenbehandlung) zu beeinflussen?
2. Zu welchem Zeitpunkt muß die Therapie einsetzen, um evtl. eine Verlängerung der Lebensdauer erreichen zu können?

Die letzte Frage erschien uns insofern wichtig, als es auch sogenannte "benigne" Verlaufsformen gesicherter Plasmocytomerkrankungen gibt, die Patienten ohne Therapie jahrelang überlebten, und andererseits jede antitumoröse Therapie mit erheblichen Risiken belastet ist.

Da es nicht erwiesen ist, daß eine Besserung von Einzelsymptomen, wie Senkung des Paraproteinspiegels im Serum oder Urin, Besserung der BSG, der Anämie, sowie Rückbildung pathologischer neurologischer Befunde, Erleichterung von Knochenschmerzen und anderer Zeichen einer klinischen Remission zugleich auch eine Besserung in der Progredienz des Krankheitsverlaufs insgesamt wiederspiegelt, zogen wir zur Beurteilung des Therapieerfolges lediglich die Überlebenszeit (ÜZ) der Patienten heran.

Diese Zeitangabe umfaßt die Spanne vom Therapiebeginn bis zum exitus letalis, bei nicht behandelten Patienten von der Diagnosestellung bis zum Tod. Darüber hinaus forschten wir nach ersten objektiv erfaßbaren klinischen Daten der Krankheit vor der Diagnosestellung. (BSG, Röntgenbefunde, Urinbefunde) Diese Daten, sowie die subjektiven Angaben der Patienten ermöglichten die ungefähre Festsetzung des Krankheitsbeginns und den Überblick über die gesamte Krankheitsdauer (KD) der einzelnen Patienten, wurden aber, da sie zu sehr von der subjektiven Interpretation des Einzelnen abhängen nicht zur statistischen Auswertung verwandt.

Der Krankheitsverlauf einer Patientengruppe, die keine spezifische d.h. antitumoröse Therapie erhalten hatte, wurde anhand der ÜZ mit einer solchen Gruppe verglichen, die mit antitumorösen Mitteln behandelt worden war. Da nach heutiger Auffassung eine Reihe unserer Patienten eine ungenügende (unterschwellige) antitumoröse Therapie erhalten hatte, haben wir diese Patienten zusammen mit den nicht spezifisch behandelten in einer weiteren Übersicht zusammengefaßt und der Gruppe der intensiv antitumorös behandelten gegenübergestellt.

Gerade bei der Berücksichtigung der ÜZ als Therapiekriterium ist das jeweilige Krankheitsstadium, in dem die Therapie einsetzt von entscheidender Bedeutung.

Aus diesem Grunde wurden unsere Patienten verschiedenen Krankheitsstadien zugeordnet, deren ÜZ einzeln miteinander verglichen wurden.
Es war außerdem zu prüfen, in welchem Maße das Alter der Patienten die ÜZ beeinflußte.

Wir erfaßten daher weiterhin die Alters- und daneben auch die Geschlechtsverteilung unseres Gesamtkollektives, sowie der einzelnen aufgeteilten Gruppen.

II. Methodik

A Krankengut

Unser Krankengut setzt sich aus 87 Patienten zusammen, die an der Medizinischen Universitätsklinik unter dem Krankheitsbild eines Plasmocytoms vom 1.1.1946 - 31.12.1966 behandelt wurden. Der Krankheitsverlauf wurde anhand der Krankenblätter der hiesigen Klinik, sowie der uns dankenswerterweise überlassenen Krankenblätter auswärtiger Kliniken und der Befund- und Therapiedaten der Hausärzte der Patienten verfolgt. Gegebenenfalls wandten wir uns auch um Auskunft an Patienten und deren Verwandte, ebenso an Bürgermeister- und Einwohnermeldeämter.

Auf Grund dieser Erhebungen konnten wir eine fast lückenlose Katamnese unserer Patienten aufstellen. Von den 87 Patienten schieden 3, die an Nebenerkrankungen gestorben waren, aus der Statistik aus, da sie durch ihren nicht durch die Grundkankheit bedingten Tod die auf die Analyse der ÜZ ausgerichtete Homogenität des Grundmaterials gestört hätten. Es waren dies:

E. Bu. Krankenblatt Nr. 12318, verstorben an Herz-Kreislaufversagen.
M. Gr. Krankenblatt 12749, an akutem Nierenversagen bei Schock nach Herz-Kreislaufversagen verstorben.
E. Ma. Krankenblatt Nr. 4212, verstorben an progredienter Tbc.
2 Patienten mit isoliertem Plasmocytom, die erfolgreich operiert wurden, nahmen wir ebenfalls aus der Überlebensstatistik heraus:
H. De. Krankenblatt Nr. 210 und H. Ue. Krankenblatt Nr. 1223 mit einer bisherigen ÜZ von 9 bzw. 11 Jahren.
Von weiteren 9 Patienten waren keine oder nur unzureichende Unterlagen über ihr weiteres Schicksal zu

erhalten, so daß auch sie von der Analyse ausgeschlossen werden mußten.
Die Diagnose rudimentäre Paraproteinämie stellten wir nachträglich bei 8 Patienten.

Manche Autoren halten die rudimentäre Paraproteinämie für ein jahrelang latent verlaufendes Frühstadium des Plasmocytoms (42, 43), da vereinzelt Übergänge zum Vollbild des Plasmocytoms beschrieben worden sind (30), andererseits wurden Paraproteinämien beobachtet, die anderen Krankheitsbildern, meist Erkrankungen des lympho-reticulären Systems, zugeordnet werden müssen (75) und als Erkrankungen mit fakultativer Paraproteinämie anzusehen sind.
Einige Autoren beobachteten auch Paraproteinämien, die über Jahre bestehend, keine Entwicklung im Sinne einer malignen Entartung erkennen ließen, und für die Patienten offenbar keinen Krankheitswert hatten. (63, 73)

Wir grenzten die rudimentäre Paraproteinämie in Übereinstimmung mit P. G. Scheuerlen (63) gegenüber dem Plasmocytom nach folgenden Gesichtspunkten ab:
Wenn bei nachgewiesener Paraproteinämie im Immunelektrophoresediagramm

a) keine osteolytischen Herde im Skelett nachweisbar waren,

b) keine Anämie unter 14 g % beobachtet wurde,

c) kein Bence-Jones-Protein im Urin gefunden wurde,

d) keine Plasmazellvermehrung im Knochenmarkspunktat gesehen wurde.

Unsere Krankheitsfälle waren:

A. Fa. Krankenblatt Nr. 4224
G. He. Krankenblatt Nr. 1647
G. La. Krankenblatt Nr. 17681
F. Lu. Krankenblatt Nr. 18921
M. Ro. Krankenblatt Nr. 19188

C. Schi. Krankenblatt Nr. 5398
W. We. Krankenblatt Nr. 12010
K. Wo. Krankenblatt Nr. 1414

Es verblieben somit 65 Patienten, deren Krankheitsverlauf vom Auftreten der ersten Krankheitssymptome bis zum Tode bzw. Endstichtag der Untersuchung (30.12.1966) annähernd lückenlos zu übersehen war. (siehe Tabl. 1)

Tab. 1 Krankengut der Untersuchung

Nr.	Kranken-Name	Kranken-blatt Nr.	Erkrankungs-alter (Lebensjahr	Ge-schlecht	AD in	UZ Monaten	KD
1	A.Ab	5901	54	w.	4	2	6
2	A.Al	4551	68	w.	36	24	60
3	W.As	13418	67	m.	36	17	53
4	R.Ba	1316	45	w.	13	40	53
5	W.Ba	1231	50	w.	1	10	11
6	J.Ba	2994	46	m.	18	9	27
7	C.Be	961	63	w.	9	4	13
8	B.Be	3909	56	m.	12	1	13
9	L.Bi	5730	55	w.	7	69+	76
10	A.bo	11180	52	m.	8	11	19
11	L.Br	491	60	w.	12	8	20
12	E.De	10810	64	w.	2	13	15
13	A.Dü	7518	70	m.	6	1	7
14	A.Er	3382	59	m.	1	7	8
15	K.Fl	17278	60	m.	5	24+	29
16	P.Ge	16513	72	m.	8	14	22
17	H.Ha	4224	63	m.	48	4	52
18	A.Ha	10596	62	w.	9	56	65
19	G.hi	12478	64	m.	-	54	54
20	L.Ke	9190	62	w.	12	38	50
21	L.Ke	13506	61	w.	7	45	52
22	W.Ki	11274	56	m.	24	52+	76
23	H.Kö	10153	48	m.	4	12	16

Nr.	Kranken-Name	Kranken-blatt Nr.	Erkrankungs-alter (Lebensjahr)	Ge-schlecht	AD	ÜZ	KD
					in Monaten		
24	M.Kr	6500	50	w.	3	9	12
25	K.La	3372	77	m.	14	2	16
26	J.Lo	8107	68	w.	4	8	12
27	V.Mi	2274	71	m.	12	36	48
28	M.Ma	18589	57	m.	-	14^+	14
29	K.Mü	10354	52	m.	18	50^+	68
30	F.Oe	9364	56	w.	1	7	8
31	O.Ot	8668	53	m.	12	19^+	31
32	K.Pf	13036	41	m.	6	43^+	49
33	F.Ra	1507	54	m.	24	43	67
34	U.Ra	9338	64	w.	48	53^+	101
35	E.Ra	3336	56	m.	-	6	6
36	B.Re	17610	56	w.	4	19^+	23
37	I.Ri	1108	67	w.	1	21	22
38	B.Rö	10510	68	w.	9	50^+	59
39	K.Ro	7428	66	w.	72	17	89
40	R.Scha	13727	46	w.	6	43^+	49
41	A.Schi	13832	67	w.	5	36^+	41
42	W.Schm	2804	51	m.	5	2	7
43	L.Schm	6807	48	w.	72	72^+	144
44	A.Schö	1441I	57	w.	2	35^+	37
45	E.Schu	2483	50	w.	2	2	4
46	R.Schw	10332	65	w.	-	120	120
47	M.Si	17294	61	w.	6	8^+	14
48	A.Ste	17744	68	w.	24	21^+	45
49	R.Sti	1124	74	w.	23	1	24
50	R.Str	20597	72	w.	4	16^+	20
51	W.Str	2792	60	m.	12	4	16
52	M.Th	2227	54	w.	4	9	13
53	L.Ut	18005	53	w.	6	22^+	28
54	B.Vo	15995	35	w.	2	3	5
55	J.Vo	17464	60	m.	8	11	19
56	E.We	16466	54	w.	-	24^+	24
57	B.We	15704	64	w.	24	27^+	51

Nr.	Kranken-Name	Kranken-blatt Nr.	Erkrankungs-alter (Lebensjahr)	Ge-schlecht	AD	ÜZ	KD
					in Monaten		
58	W.We	20247	54	m.	6	9+	15
59	E.We	1709	57	w.	5	6	11
60	C.Wo	15991	71	m.	108	8	116
61	J.Wo	2357	48	w.	12	34	46
62	B.Zi	15109	63	m.	18	32+	50
63	A.Zo	3047	55	w.	10	16	26
64	B.Zs	2684	75	m.	6	79	85
65	L.Zu	1242	63	m.	12	2	14

AD = Anamnesedauer

ÜZ = Überlebenszeit

KD = Krankheitsdauer

\+ = Patienten lebten am 31.12.66 noch

Am Endstichtag der Untersuchung, dem 31.12.1966 lebten noch 20 Patienten (30,8 %). Sie wurden in die Statistik miteinbezogen, da ihr Auslassen einerseits einen Therapieerfolg verschleiern, andererseits auch die ÜZ der nicht behandelten Patienten fälschlicherweise verkürzt erscheinen lassen konnte. In den einzelnen Abschnitten der Arbeit wird auf mögliche Fehlerquellen durch die Gruppe der noch lebenden Patienten eingegangen. Von 64 Patienten liegen Papierelektrophoresen vor. 42 Patienten (41,5 %) weisen das Immunglobulin Ig G und 12 Patienten das Immunglobulin Ig A vor. Von 23 Patienten fehlt eine immunologische Differenzierung des Serumeiweißspektrums, da sie vor der Einführung der Immunelektrophorese zur Beobachtung kamen. 3 Patienten weisen nur Bence-Jones Proteine im Urin auf.

Die Geschlechtsrelation unseres Kollektives war: 43 % Männer zu 57 % Frauen. Wir befinden uns mit diesem Ergebnis, das ein leichtes Überwiegen der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht zeigt, in Übereinstimmung mit J. Waldenström (72), der die

in der Literatur angegebene häufigere Erkrankung von Männern bezweifelt.

Das Plasmocytom ist eine Erkrankung, die erst im höheren Alter auftritt.

Unser jüngster Patient war 35 Jahre alt, der älteste 77. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektives betrug 59 Jahre und stimmt gut mit Angaben aus der Literatur überein (4, 17, 36, 67).

48,6 % der Frauen erkrankten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, bei den Männern traten die meisten Neuerkrankungen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf (56 %).

J. Waldenström (72) findet, daß der Prozentsatz der Myelomerkrankungen mit zunehmendem Alter stetig zunimmt, wenn man die absoluten Zahlen der Neuerkrankten den Altersgruppen der Normalbevölkerung gegenüberstellt.

Das durch die Entwicklung der Untersuchungstechniken im Verlaufe der letzten 20 Jahre sich wandelnde Untersuchungsmuster bei Plasmocytompatienten macht es notwendig, unterschiedliche Bedingungen für die Diagnosestellung bei den Patienten aufzustellen. Das Vorliegen eines Plasmocytoms sahen wir dann als gesichert an, wenn eine der folgenden Kriterien<u>gruppen</u> erfüllt war.

<u>Gruppe I</u> n = 35

a) Nachweis einer Paraproteinämie bzw. Paraproteinurie, immunelektrophoretisch gesichert in 75 % der Fälle, sonst (vorimmunelektrophoretische Ära) typischer M-Gradient in der Serumpapierelektrophorese.
b) charakteristische osteolytische Skelettherde.

c) Pathognomonischer Probeexcisionsbefund oder Plasmazellvermehrung im Sternalmark. (3 mal normaler Sternalmarksbefund, 6 mal keine Angaben über eine Sternalmarkuntersuchung, in diesen 9 Fällen jedoch a und b ausgeprägt.)

Gruppe II n = 5

a) Typische osteolytische Skelettherde (Röntgenbefund)
b) Plasmazellvermehrung im Sternum.(Minimum 37 %, einmal Befund "reichlich Plasmazellen")
c) Paraprotein nicht immunelektrophoretisch nachgewiesen.

Gruppe III n = 8

a) Paraprotein im Serum bei diffuser Osteoporose oder fraglichen osteolytischen Herden.(Röntgenbefunde)
b) Plasmazellvermehrung im Sternalmark. (Minimum 5,5 %, durchschnittlich 33 %)

Gruppe IV n = 13

Diagnose durch Sektionsbefund gesichert.

Gruppe V n = 4

In 4 Fällen bot sich eine abweichende Befundkonstellation.

Patient M. Kr.: stark beschleunigte BSG, pathognomonischer Probeexcisionsbefund, osteolytische Skelettherde.

Patient J. Ba.: stark beschleunigte BSG, "massenhaft Myelomzellen" im Sternalmark, generalisierte Osteoporose.

Patient K. W.: Paraprotein gesichert, hochgradige Anämie bei hämorrhagischer Diathese, Osteoporose der Wirbelsäule, fragliche osteolytische Skelettherde. (Röntgegenbefund)

Patient W. Sch.: Stark beschleunigte BSG, 9 % Plasmazellen im peripheren Blut, multiple Spontanfrakturen.

Tab. 2 Diagnosemuster unserer Plasmocytompatienten

Gruppe I

Krankenblatt Nr.	Name	Serumeiweiß-analysen	Plasmazellen im Sternum	osteol. Herde	Sonstiges
13418	W.As	PP	40 %	++	
3909	B.Be	Ø	Ø	++	"unreifes plasmazell. Gewächs"
961	C.Be	M-Gradient	"massenhaft Plasmazellen"	+	Tu.li.Sternoclav.-Gelenk
5730	L.Bi	PP	51 %	+++	
491	L.Br	M-Gradient	19 %	++	P E +
3382	A.Er	M-Gradient	"massenhaft Plasmazellen"	+	
17278	K.Fl	PP	5 %	+++	P E +
4224	H.Ha	M-Gradient	"sehr viele Plasmazellen"	++	11 % Pl.Zell. im periph.BB.
12478	G.Hi	PP	50 %	++	Verminderung d.Größe um 5 cm
9190	L.Ke	PP	60 %	++	
3372	K.La	M-Gradient	Ø	++	29 % Pl.Zell. im periph.BB.
8107	J.Lo	PP	Ø	+	P E +
2274	V.Mi	PP	Ø	++	Tu.li.Becken 2 Tu.re. Schäd.
18589	M.Mo	PP	0,5 %	+	
10354	K.Mü	PP	Ø	+	
8668	O.Ot	PP	20 %	+	
13036	K.Pf	PP	8 %	++	P E +
3336	E.Ra	BJ	"reichlich Plasmazell."	++	Plasmazellen im periph.BB.
1507	F.Ra	PP	67 %	+	Plasmazellen im periph.BB.
9338	U.Ra	PP	6 %	+++	Parästhesien, Lähmungen
1108	I.Ri	PP	26 %	++	
6807	L.Sch	PP	3 %	++	
17294	M.Si	PP	Ø	+++	
16513	P.Ge.	PP	41 %	+++	

Krankenblatt Nr.	Name	Serumeiweiß-analysen	Plasmazellen im Sternum	osteol. Herde	Sonstiges
13832	A.Sch	PP	31 %	+++	
20597	R.St	PP	16 %	++	
2792	W.St	BJ	64,5 %	++	
2227	M.Th	M-Gradient	177 %	+	
18005	L.Ut	PP	12 %	+	
17464	J.Vo	PP	27 %	+	
15704	B.Be	PP	1 %	+	P E +
16466	E.We	PP	67 %		
20247	W.We	PP	21 %	++	
2684	B.Zs	PP	"vermehrt Plasmazellen"		

Gruppe II

Krankenblatt Nr.	Name	osteolyt. Skeletth.	Plasmazellen im Sternalpunktat	Sonstiges
10596	A.Ha	+	37 %	Plasmazellen im peripheren BB.
1316	R.Ba	+	40 %	
1231	W.Ba	+	"reichlich Plasmazellen"	
1709	E.We	+	72 %	
3047	A.Zo	+	42,5 %	

PP: immunelektrophoretisch gesichertes Paraprotein.

M-Grad.: M-Gradient in der Papierelektrophorese.

BJ: Bence-Jones-Proteinurie.

Gruppe III

Krankenblatt Nr.	Name	Paraprotein im Serum	Plasmazellen im Sternalmark	Osteoporose oder fragl.Skelettherde
4551	A.Al	+	"reichlich Plasmazellen"	fragl.osteol.Herde
11274	W.Ki	+	47 %	fragl.osteol.Herde
10510	B.Rö	+	39 %	gen.Osteoporose

Krankenblatt Nr.	Name	Paraprotein im Serum	Plasmazellen im Sternalmark	Osteoporose oder fragl.Skelettherde
7428	K.Ro	+	77 %	Osteoporose
13727	R.Sch	+	12 %	Osteoporose
14410	A.Sch	+	15 %	Deformierung d.BWK
17744	A.St	+	32 %	diff.Osteoporose
15109	B.Zi	+	5,5 %	fragl.osteol.Herde

Gruppe IV

Diagnose gesichert durch Sektionsbefunde.

Krankenblatt Nr.	Name
5901	A.Ab
10810	E.De
7518	A.Dü
13506	L.Ke
10153	H.Kö
9364	F.Oe
1124	R.St
15995	B.Vo.
11180	A.Bö
10922	R.Sch
2483	E.Sch
2357	J.Wo
17610	B.Re

Gruppe V

Krankenblatt Nr.	Name
6500	M.Kr
2994	J.Ba
2804	W.Sch
15991	K.Wo

B Statistische Methodik

1) Die Prüfung des statistischen Verteilungstyps der ÜZ der Einzelgruppen (siehe unten) erfolgte nach Transformation auf eine standardisierte Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnowschen Anpassungstestes. Bei diesem und den folgenden Testen wurde durchweg ein Signifikanzniveau von 2 alpha = 0,05 verwandt. Die Testung zeigte in Übereinstimmung mit den Untersuchungen Feinleibs und MacMahon (19) und der Arbeitsgruppe um Obrecht (50) eine log-normale Häufigkeitsverteilung der ÜZ unserer Patienten. Lea 1945 (39), Boag 1949 (10), Osgood and al. 1952, 1957 (54,55), Tivey 1954 (68), Osgood 1958, 1960 (52,53), Koler and al. 1958 (35), Haut et.al. 1955 (24), Feinleib et.al. 1960 (18, 19) haben nachgewiesen, daß die Logarithmen der Krankheitsdauer (KD) und Überlebenszeit mehrerer unheilbarer Krankheiten (z.B. Leukämie, Lymphogranulomatose) annähernd normal verteilt sind. Selbst noch das Gesamtkollektiv zeigte sowohl in der ÜZ als auch in der KD diesen Verteilungstyp. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Untersuchungen Obrechts et. al. (50) und Ramsbotts (58, 59) die einerseits keine log-normale Häufigkeitsverteilung für die KD fanden, andererseits diesen Verteilungstyp für die ÜZ als auch KD für ihr Gesamtkollektiv verwarfen. Dem Verteilungstyp entsprechend waren die geometrischen Mittelwerte $\tilde{x}_g$ und deren Streubereich zu verwenden.

2) Die Homogenität der Mittelwerte der Vergleichsgruppen bezüglich des Einflusses des Alters auf die Überlebenszeit untersuchten wir mit Hilfe des Kruskall-Wallis-Testes.

3) Für Signifikanzteste verwandten wir den Mann-Withney-Test.

C Darstellungsverfahren

Zur graphischen Darstellung der ermittelten Daten bedienten wir uns folgender Verfahren:

1) Darstellung der Beobachtungsergebnisse der ÜZ in Absterbe- bzw. Überlebenszeittabellen der Vergleichsgruppen (sie geben an, wieviel Prozent der Patienten nach bestimmten Zeitabschnitten verstorben sind) Abb. 2, 6, 8.

2) Darstellung der Beobachtungsergebnisse der ÜZ in logarithmischer Zeitskala.
(hierbei wird die Zeitdauer der ÜZ in log. Maßstab angegeben) Abb. 1

3) durch Prozentsummengeraden
Wir verwandten hierzu das sogenannte "Wahrscheinlichkeitspapier" Typ Nr. 297/1/2 A_3 der Firma Schleicher und Schüll, Melsungen. Dieses ist in der Abszisse logarithmisch unterteilt, wir benützten sie als Zeitskala. Die Ordinate, die nach dem Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsintegral unterteilt ist, entspricht unserer normierten Normalverteilung. Abb. 3, 7, 9.
Zur Konstruktion der Geraden berechneten wir jeweils 3 Punkte und legten mit Augenmaß eine Ausgleichsgerade hinein. Die Prozentsummengerade erfaßt das Verhalten einer Patientengruppe sehr genau, die Steigung der Geraden gibt die Streuung der einzelnen Stichproben wieder.

4) Darstellung der Altersverteilung der Vergleichsgruppen. Abb. 4, 5.

III Ergebnisse:

Da wir bei der statistischen Auswertung unseres Kollektivs mit den Logarithmen der ÜZ arbeiteten, folgt hier zunächst die graphische Darstellung der ermittelten Überlebenszeiten in der log. Zeitskala.

Abb. 1 Überlebenszeiten, dargestellt in log. Teilung der Zeitskala.

Die ÜZ unserer gesamten 65 Patienten, ohne Berücksichtigung der angewandten Therapie, des Alters sowie des Krankheitsstadiums in dem sie zur Beobachtung kamen, betrug im arithmetischen Mittel 23,8 Monate. (Der geometrische Mittelwert war 14,1 Monate) In der Literatur schwanken die Angaben der ÜZ von Gesamtkollektiven von 3,5 Monaten (19) bis 25 Monaten (1). Ähnliche Ergebnisse wie wir erzielten 1962 Schuhmacher et al. (64) mit 22,1 Monaten, Drivsholm and Videbaek 1966 (17) mit 21,4 Monaten und Hoogstraten et al. 1967 (26) mit 23 Monaten.

In einer ersten orientierenden Übersicht schieden wir unsere Patienten in 2 Gruppen.

1) Patienten, die keine spezifische Therapie erfahren hatten, d.h. nicht mit Röntgenstrahlen, Cytostatica und Corticosteroiden behandelt worden waren. (n = 7)

2) Patienten mit spezifischer antitumoröser Therapie. (n = 58)

Die Überlebenszeiten beider Gruppen wurden in Abb. 2 und 3 verglichen.

In beiden Gruppen wurde weder das Krankheitsstadium noch die Therapieintensität oder das Alter der Patienten berücksichtigt.

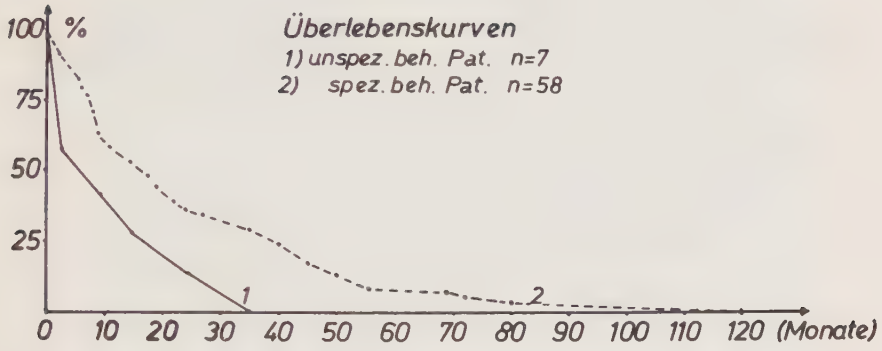
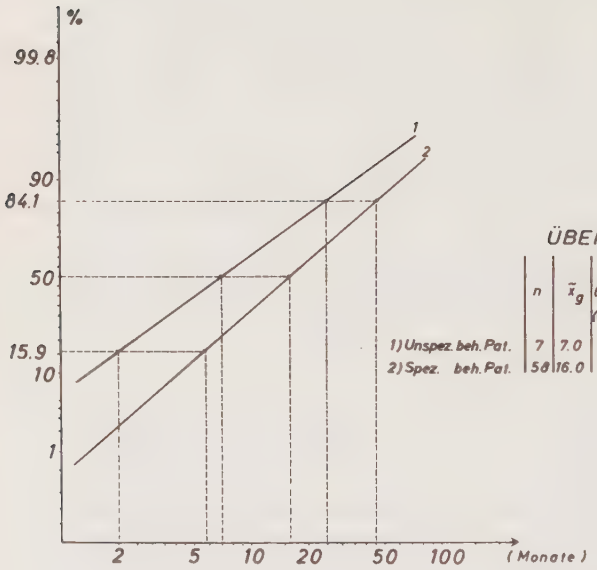


Abb. 2 Absterbekurven der in den angegebenen Zeiteinheiten verstorbenen Vergleichsgruppen.



ÜBERLEBENSZEITEN

	n	$\tilde{x}_g$	num. $(\overline{\log x} - s_{\log x})$ (entspricht 15.9 %)	num. $(\overline{\log x} + s_{\log x})$ (entspricht 84.1%)
1) Unspez. beh. Pat.	7	7.0	2.0	24.9
2) Spez. beh. Pat.	58	16.0	5.7	45.4

Abb. 3 Prozentsummengeraden von Plasmocytomkranken ohne (1) und mit (2) spezifischer Therapie.
$\tilde{x}_g$ = geometrischer Mittelwert,
num. $(\log x - s_{\log x})$ = untere Grenze des geometr. Streubereichs, d.h. 15,9 % der Patienten sind nach einer ÜZ von .... Monaten verstorben.
num. $(\log x + s_{\log x})$ = obere Grenze des geometr. Streubereichs, d.h. 84,1 % der Patienten sind nach einer ÜZ von .... Monaten verstorben.
$s_{\log x}$ = Standardabweichung der log. Werte.

Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte ist 7,0 Monate ÜZ der nicht behandelten Gruppe zu 16,0 Monaten bei den behandelten Patienten. Das Verhält-

nis beträgt 1:2, 3, der Unterschied 9 Monate. Die arithmetischen Mittelwerte verhielten sich 12,8 Monate zu 24,9 Monate. (Siehe Abb. 10) Man sieht an den arithmetischen Mittelwerten, daß sie bei dem vorliegenden Verteilungstyp des Kollektivs einen zu hohen Wert der ÜZ anzeigen.

So eindrucksvoll Abb. 2 und 3 die lebensverlängernde Wirkung einer antitumorösen Therapie zu belegen scheinen, so vorsichtig muß ihre Interpretation in Anbetracht der Inhomogenität des Grundmaterials erfolgen.

Wir teilten daher unsere Patienten in Gruppen annähernd gleich fortgeschrittener Krankheitsstadien ein, und berücksichtigten ihre nach Art und Intensität erheblich voneinander abweichende Behandlung. Außerdem sicherten wir in den einzelnen Vergleichsgruppen die Altershomogenität.

Nach diesen Untersuchungen betrachteten wir unsere Vergleichsgruppen als homogen und konnten die ÜZ der einzelnen miteinander vergleichen.

1. Einteilung nach Krankheitsstadien:

Es dürfte außer Zweifel stehen, daß die durch eine Therapie zu erreichende Lebenszeit eines Patienten weitgehend von dem mehr oder weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängt.

Gerade dieser Punkt wurde bei den bisherigen Untersuchungen selten berücksichtigt. Allein schon die Tatsache, daß moribunde Patienten häufig keine bzw. keine intensive Therapie erhalten können, stellt ein erhebliches Auslesemoment dar (58, 60).

Von Obrecht et al. (50) wurde die Homogenität der Vergleichsgruppen unter Berücksichtigung von Anamnesedauer und Hämoglobingehalt getestet. Es handelt sich bei diesen Kriterien jedoch einerseits um in hohem Maße von dem sehr unterschiedlichen subjektiven Empfinden des Patienten abhängigen Daten, (Anamnesedauer) andererseits um einen so kleinen Ausschnitt des vielfältigen Symptomenspektrums dieser Erkrankung, daß wir unsere Einteilung in "beginnendes" und "fortgeschrittenes" Krankheitsbild von einer größeren Kriterienzahl abhängig machten.

Wir orientierten uns dabei hauptsächlich an der bei Untersuchungsbeginn vorliegenden Bedrohlichkeit der Gesamtsituation des Kranken. Eine Gruppierung der Patienten in mehrere Krankheitsstadien wäre durchaus denkbar und auch wünschenswert. Im Hinblick auf die kleine Patientenzahl beschränkten wir uns jedoch auf eine Einteilung in 2 Stadien.

Stadium I umfaßte Patienten ohne schwerwiegende Komplikationen bei Untersuchungsbeginn.

Stadium II dagegen Patienten mit Erkrankungskomplikationen, die ein umgehendes therapeutisches Eingreifen erforderten.

Zu den Krankheitskomplikationen zählten wir:

1. Wirbelkörperfrakturen mit sekundären neurologischen Ausfällen.
2. Spontanfrakturen im Thoraxbereich und an den Extremitäten, bei Gefährdung weiterer Skelettanteile bei umschriebenen osteolyt. Herden oder hochgradiger Osteoporose.
3. Krankheitsbedingte Anämie unter 7 g % Hb.
4. Erhebliche Tumorkachexie (Arbeitsunfähigkeit) und hämorrhagische Diathese mit rezedivierenden lebensbedrohlichen Blutungen.

Eine renale Insuffizienz beobachteten wir in 10 Fällen, sie wurde jedoch nicht als Kriterium des Krankheitschweregrades gewertet, da ihre Ätiologie häufig ungeklärt blieb.

Der größte Teil der Patienten wies mehrere dieser Komplikationen auf. (Siehe Tabelle 3) Es ist uns dabei klar, daß die Dynamik des einzelnen Falles, d.h. seine schnellere oder langsamere Progredienz bei dieser statischen Einteilung des Krankenguts vernachlässigt wird. Es ist uns jedoch auch kein anderes Kriterium bekannt, durch das eine verbindliche Aussage darüber gemacht werden könnte.

Tab. 3 Komplikationen der Plasmocytomerkrankung, die die Zugehörigkeit des jeweiligen Krankheitsprozesses zum Stadium II begründen

Name	Wirbelfrakturen neurolog.Ausfälle	Hämatolog.Komplik.	Renale Insuffizienz	Tumorkachexie Arbeitsunfähig	Spontanfrakturen Gefährdung weiterer Skelettanteile
A.Schi					++
W.Schm		Plasmocytose Hb 50 % hämorrh. Diathese		rezidivierende Fieberschübe	
L. Schm					++
R.Schw	Gefahr der Querschnittslähmung				+
M.Si				+++	
J.Vo					++
B.Vo		hämorrh.Diathese Thromboc.18500		++	
J.Wo	radikuläre Schmerzen			++	

Name	Wirbelfrakturen neurolog.Ausfälle	Hämatolog.Komplik.	Renale Insuffizienz	Tumorkachexie Arbeitsunfähig	Spontanfrakturen Gefährdung weiterer Skelettanteile
A.Ab		+++ Hb 50 %	++		+
W.Ba		hämorrh.Diathese Hb 42 %			Schenkelhas und LWK
R.Ba		Hb 65 %		+	
C.Be	++ Parese bd.Beine Stuhlinkontinenz	Hb 58 %			
E.De		Thrombocyten: 61500	Nierenversagen ohne Plasmocytomniere	++	
A.Dü			++	Somnolenz	++
H.Ha		Teerstühle Hb 58 %			
J.Lo				+	++ 1.und 2. LWK
M.Th	++ radikuläre Schmerzen	Hb 68 %		++ fest bettlägrig	
E.We		hämorrh.Diathese Hb 76 %		++	++

Name	Wirbelfrakturen neurolog.Ausfälle	Hämatolog.Komplik.	Renale Insuffizienz	Tumorkachexie Arbeitsunfähig	Spontanfrakturen Gefährdung weiterer Skelettanteile
A.Zo		Hb 64 %			+++
E.Schu		Hb 59 %	+++ Dialyse	+	
J.Ba		Hb 60 % Thromboc. 24000	++	++	+++
B.Be		Hb 53 %		++	++
L.Zu				++ 25 kg Gewichtsverlust	++
A.Al				++	
L.Bi					++
A.Bö		Hb 67 %	++	Fieberschübe	
K.Fl					++++
A.Ha		Hb 75 %	Nephrolithiasis		+++

Name	Wirbelfrakturen neurolog.Ausfälle	Hämatolog.Komplik.	Renale Insuffizienz	Tumorkachexie Arbeitsunfähig	Spontanfrakturen Gefährdung weiterer Skelettanteile
G.Hi		Hb 44 %		+ wiederholte Infekte	
L.Ke	drohende Querschnittslähmung				+++
M.Kr	++				
L.Ke		Hb 7g%	+		++
K.Mü	drohend				++
F.Oe		Hb 7,5g%	+	+	+++
O.Ot			diffuse Parenchymschädigung		+ Stützkorsett
C.Pf	Herpes zoster gen.				++
U.Ra	+ Paraparese li				
B.Re		Hb 6,1g% Netzhautblutungen	mäßige Insuffiz.	+ Müdigkeit Leistungsabfall	

2. Einteilung des Krankengutes nach der Therapieintensität.

Da sich die Therapie des Plasmocytoms im Laufe von 20 Jahren stark geändert hat, haben unsere spezifisch behandelten Patienten eine sehr unterschiedlich intensive Therapie erfahren. Die cystotatische Röntgen- und Corticoidtherapie hat in dieser Zeit in qualitativer und in quantitativer Hinsicht eine große Wandlung durchgemacht. Zu berücksichtigen ist auch, daß jeder Patient individuell seinen Komplikationen und der Gesamtsituation angepaßt, behandelt werden mußte.

Die in vielfältigen Variationen angewandten Cytostatica, Röntgenstrahlen und Corticosteroide, entweder gleichzeitig oder in zeitlicher Reihenfolge, verhindern genaue Zahlenangaben für die Einteilung der Therapieintensität.

Da wir unsere Untersuchungen über die Möglichkeit einer therapiebedingten Verlängerung der ÜZ an einem bezüglich der Behandlungsintensität möglichst homogenen Krankenkollektiv machen wollten, teilten wir unsere behandelten Patienten in 2 Untergruppen ein. Einmal in die "nicht intensiv behandelten" Patienten und in "intensiv" behandelte. Die Beurteilung intensiv oder nicht intensiv erfolgte dabei lediglich unter Berücksichtigung der Therapieintensität bezogen auf die Behandlungszeit.

Im Gegensatz zu anderen Autoren (58) wurden daher auch solche Patienten als intensiv behandelt betrachtet, die bei fortgeschrittener Krankheit nur kurze Zeit behandelt werden konnten, da sie dann ad exitum kamen.
Berücksichtigt wurde jeweils nur die antitumoröse Therapie.

In die Gruppe der nicht intensiv behandelten wurden auch die 7 Patienten aufgenommen, die nur eine symptomatische Behandlung erhalten hatten.

4 Therapiekriterien setzten wir für die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe der "intensiv behandelten" voraus. Es sind dies:

1. Intensive Röntgentherapie bei umschriebenen Herden neben ausreichender cystostatischer- bzw. Corticosteroidbehandlung im Generalisationsstadium. (7 Patienten)

2. Vorwiegend intensive cytostatische Therapie mit einem Präparat: N,N-Bis-(2-chloraethyl-)N', O-propylenphosphorsäureesterdiamid (Endoxan^{R}), p-Di(2-chloraethyl-)amino-L-phenylalanin (Alkeran^{R} Melphalan^{R}),N,N,O-Tris(2chloraethyl-)-N'-(3-oxypropyl)-phosphorsäureester-diamid (Mitarson^{R}), N-Methyl-(Methyl-hydrazinomethyl-)N-isopropyl-benzamid (Natulan^{R}), oder in wechselnder Folge, jedoch in äquivalenten Dosen. (16 Patienten)

3. Kombination eines der oben erwähnten Cytostatica (auch in geringerer Dosierung) mit einer entsprechenden zusätzlichen Corticosteroidtherapie. (6 Patienten)

4. Reine hochdosierte Prednisolontherapie (1 Patient)

Tab. 4 Übersicht über die angewandte Therapie bei den "intensiv behandelten" Patienten.

BZ = Behandlungszeit

Gruppe 1:

Name	Kranken-blatt Nr.	BZ Monate	T h e r a p i e : Röntgen	Cytostatica	Corticoide
L.Br	491	8,5	15200r	Endoxan 2,1g	
L.Ke	9190	38	10000r	Mitarson 163g	37g
				Endoxan 3g	
M.Kr	6500	8,5	8200r		
R.Sch	10332	120	41475r	Mitarson 1433g	Hostac. 7,5g
				Endoxan 6g	Decort. 0,7g
				Trenimon 0,6g	Monoc. 0,34g
B.We	15704	27	6400r	Mitarson 190g	
J.Wo	2357	34	26200r	Endoxan 21g	Ultracort.1,75g
					Hostacort.0,37g
B.Vo	15995	3	4200r		

Gruppe 2:

Name	Krankenblatt Nr.	BZ Monate	Therapie: Röntgen	Cytostatica	Corticoide
L.Bi	5730	69	3200r	Trenimon 30g Mitarson 400g Endoxan 900g	Urbason r, 172 g
A.Bo	11180	11		Endoxan 7,2g Mitarson 42g	Hostacort. 2,4g Delphic.0,72g
K.Fl	17278	24	3600r	Endoxan 18g Mitarson 110g	
G.Hi	12478	53,5		E_{39} 0,400 mg Mitarson 270g	Decortil. 8g
W.Ki	11274	52		Endoxan 60g	Decort.r. 3,2g
H.Kö	10153	12,5	2000r	Endoxan 12,2g Trenimon 24,7g	Ultracort.1,9g
K.Mü	10354	50	5000r	Endoxan 9,1g Mitarson 385g	Corticoide 20g
O.Ot	8668	19	3300r	Mitarson 204g	

Name	Kranken-blatt Nr.	BZ Monate	Therapie: Röntgen	Cytostatica	Corticoide
U.Ra	9338	53		Endoxan 14g Mitarson 600g	Hostacort.6g
B.Re	17610	19		Endoxan 42g Alkeran 0,025g	Decortin 1,57
A.Schi	13832	36		Endoxan 8,5g Mitarson 205g Leuceran 0,52g	Hostacort. 1g Monocort. 1,2g
M.Si	17294	8		Endoxan 0,46g Mitarson 48g	Hostacort.1,4g
A.Ste	17744	21		Urethan 6,5g Endoxan 4,6g Melphalan 0,735g	
L.Ut	18005	22		Endoxan 16g Mitarson 75g	
J.Vo	17464	11	3000r	Mitarson 96g	
W.We	20247	9		Endoxan 20g Alkeran 0,3g	Hostacort. 0,4g

Gruppe 3:

Name	Kranken-blatt Nr.	BZ Monate	Therapie: Röntgen	Cytostatica	Corticoide
A.Al	4551	24	7000r	Endoxan 3,8g	Ultracort. 1,47g
A.Ha	10596	55,5		Endoxan 7,5g	Milicort. 39g
				Mitarson 225g	Decortil. 29g
					Hostacort. 2,25g
L.Ke	13506	44,5		Endoxan 100g	Hostacort. 34g
				Mitarson 75g	Ultracort. 1,9g
F.Oe	9364	7		Endoxan 7,5g	Hostacort. 1,243g
					Decortin 0,228g
K.Pf	13036	43	3078r	Endoxan 7g	Hostacort. 10g
				Mitarson 54g	
				Natulan 93g	
L.Schm	6807	72	5400r	Endoxan 98,1g	Ultracort. 3,3g
					Hostacort. 2,25g

Gruppe 4:

W.Schm	2804	2			Cortison 2,25g

3. Prüfung der Homogenität bezüglich der altersbedingten Lebenserwartung in den Vergleichsgruppen.

Da Patienten verschiedenen Alters für die Prüfung einer therapiebedingten ÜZ nur dann in einer Gruppe zusammengefaßt werden dürfen, wenn ihre weitere Lebenserwartung altersunabhängig ist, analysierten wir unter diesem Gesichtspunkt unser Krankengut.

Wir fanden in Übereinstimmung mit Feinleib und MacMahon (19), sowie der Study Committee of the Midwest Cooperative Chemotherapy Group (67) keine statistisch signifikante Abnahme der ÜZ bis zum 70. Lebensjahr. Erst ab 70 Jahren sank die weitere Lebenserwartung rapide ab, weswegen die Gruppe der 70-80 Jährigen aus der Statistik ausgeschieden wurde.

Die Prüfung der Homogenität der Altersklassen der 40-50, 50-60, 60-70, 70-80 Jährigen bezüglich der ÜZ für die intensiv und nicht intensiv behandelten Patienten des Stadium I wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes durchgeführt. Die Homogenität konnte für die 40-70 Jährigen akzeptiert werden, die 70-80 Jährigen schieden aus der Statistik aus. (n = 7) Den gleichen Test führten wir mit den Gruppen des Stadium II durch, auch hier konnte eine hinreichende Homogenität des Alters bezüglich der Lebenserwartung gesichert werden.

Die Altersverteilung im Stadium I und II des Krankheitsprozesses in Gegenüberstellung von intensiv behandelten zu nicht intensiv behandelten Patienten zeigt Abbildung 4 und 5.

Altersverteilung in Stadium I:

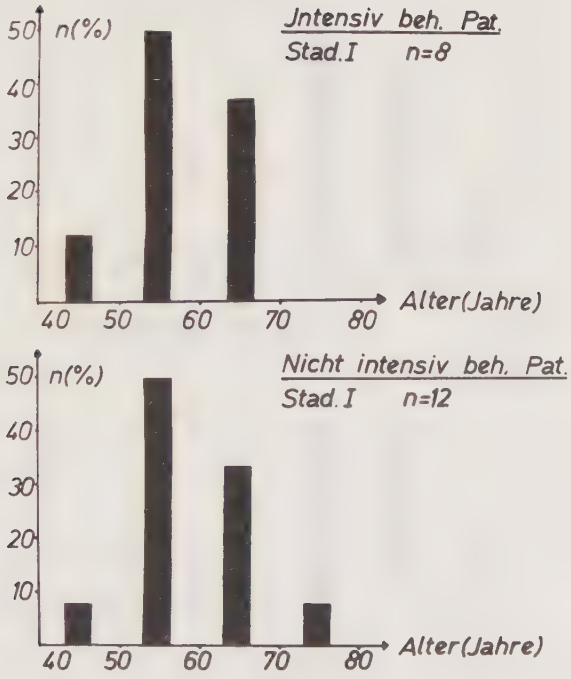


Abb. 4: Altersverteilung der Plasmocytompatienten des Stad. I bei Therapiebeginn bzw. Diagnosestellung.

Altersverteilung in Stadium II:

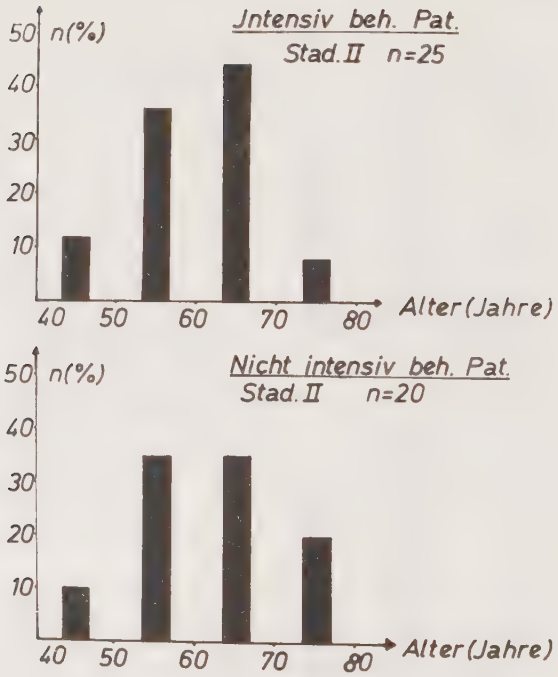


Abb. 5: Altersverteilung der Plasmocytompatienten des Stad. II bei Therapiebeginn bzw. Diagnosestellung.

4. Die Überlebenszeiten der Vergleichsgruppen

Über die statistisch hochsignifikante Differenz der ÜZ von spez. behandelten und unbehandelten Patienten wurde oben schon berichtet.

Eine Gegenüberstellung der ÜZ intensiv und nicht intensiv behandelter Patienten des Krankheitsstadium I zeigt Abbildung 6 und 7.

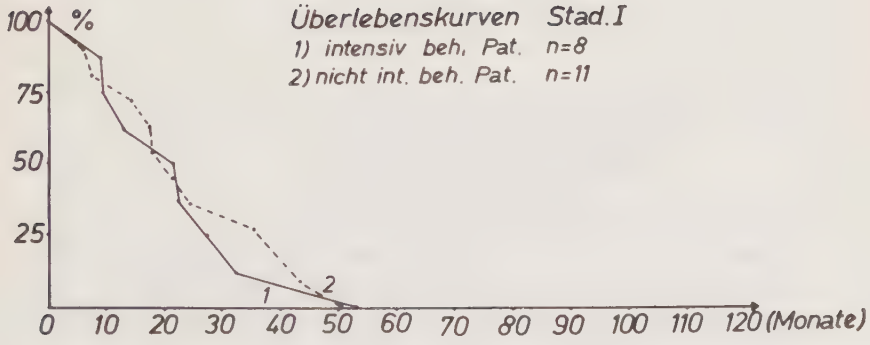
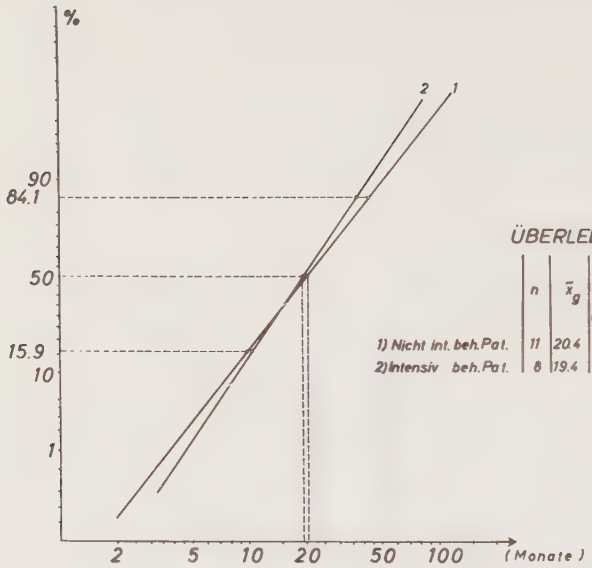


Abb. 6: Absterbekurve von intensiv (1) und nicht intensiv (2) behandelten Patienten des Stadium I.



ÜBERLEBENSZEITEN STAD. I

	n	$\bar{x}_g$	num. $(\overline{\log x} - s_{\log x})$ (entspricht 15.9 %)	num. $(\overline{\log x} + s_{\log x})$ (entspricht 84.1 %)
1) Nicht int. beh. Pat.	11	20.4	9.9	42.3
2) Intensiv beh. Pat.	8	19.4	10.3	36.5

Abb. 7: Prozentsummengerade der ÜZ der nicht intensiv (1) und intensiv (2) behandelten Patienten des Stad. I.

Die geometrischen Mittelwerte der ÜZ beider Gruppen liegen bei 20,4 und 19,4 Monaten. Der Mittelwertsvergleich beider Gruppen ergab keine statistisch signifikante Differenz, so daß ein Einfluß der Therapie auf die ÜZ der schon in diesem Stadium behandelten Patienten nicht erwiesen ist.

Zu berücksichtigen ist der ungleiche Anteil noch lebender Patienten in den Vergleichsgruppen (siehe Abb. 9).

Zur Frage ob eine intensive Therapie schon in diesem Stadium (beginnendes Leiden) lebensverlängernd wirkt, kann daher endgültig erst nach Vorliegen der abgeschlossenen ÜZ dieser Patienten oder zumindest einer der beiden Patientengruppen geklärt werden. Die wesentlich größere Zahl noch lebender Patienten in der Gruppe der intensiv behandelten (75 % gegenüber 45 %) macht jedoch einen positiven Einfluß der Therapie auf die fernere Lebenserwartung auch in diesem Krankheitsstadium wahrscheinlich.

Sehr deutlich ist dagegen der Erfolg einer Intensiv-Therapie bei den Patienten des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums zu erkennen.

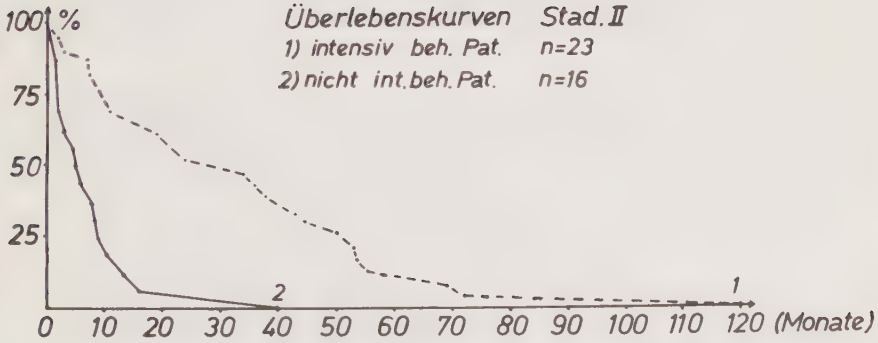
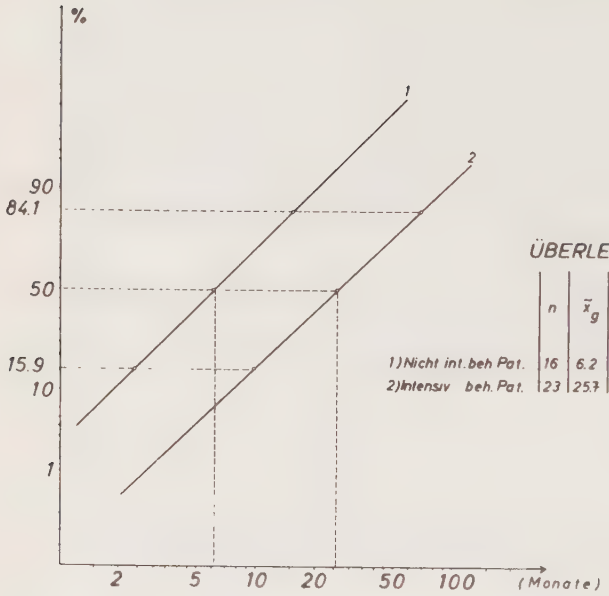


Abb. 8: Absterbekurve der intensiv (1) und nicht intensiv (2) behandelten Patienten des Stad. II.



ÜBERLEBENSZEITEN STAD.II

	n	$\tilde{x}_g$	num. $(\overline{\log x} - s_{\log x})$ (entspricht 15.9 %)	num $(\overline{\log x} + s_{\log x})$ (entspricht 84.1%)
1) Nicht int. beh Pat.	16	6.2	2.4	16.1
2) Intensiv beh. Pat.	23	25.7	9.9	66.5

Abb. 9: Prozentsummengerade der ÜZ der intensiv (2) und nicht intensiv (1) behandelten Patienten des Stad. II.

Die Überlebenszeit der behandelten Patienten beträgt im Mittel 25,7 Monate ($\tilde{x}_g$), die der nicht intensiv therapierten nur 6,2 Monate. Die Differenz von 19,5 Monaten ist statistisch hoch signifikant.
Von den intensiv behandelten Patienten des Stad. II lebten am Stichtag noch 34,7 %. In der Gruppe der nicht intensiv behandelten dagegen waren alle Patienten verstorben. Daraus läßt sich schließen, daß die Differenz der ÜZ von nicht intensiv zu intensiv

behandelten Patienten sich nur noch zu Gunsten der intensiv behandelten vergrößern kann. Der günstige Effekt einer Intensivtherapie der Patienten dieses Stadiums auf die ÜZ kann sich also durch die noch lebenden Patienten nur noch verstärken.

Eine Übersicht über die gesamten Ergebnisse gibt Abbildung 10. In ihrer letzten Spalte ist auch der Anteil der am 31. 12. 1966 noch lebenden Patienten aufgeführt.

ÜBERLEBENSZEITEN VON PLASMOCYTOMPATIENTEN

	n	$\tilde{x}_M$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_g$	num. $(\overline{\log x} - s_{\log x})$	num. $(\overline{\log x} + s_{\log x})$	$\overline{\log x}$	$s_{\log x}$	am 31. 12. 1966 noch lebende Pat. n	%
GESAMT	65	17	23.8	14.1	4.5	43.8	1.1	0.5	20	30.8
UNSPEZ. BEH.	7	9	12.8	7.0	2.0	24.9	0.8	0.6	2	28.6
SPEZ. BEH.	58	19	24.9	16.0	5.7	45.4	1.2	0.5	18	31.3
STADIUM I										
NICHTINT. BEH.	11	21	25.2	20.4	9.9	42.3	1.3	0.3	5	45.5
INTENSIV BEH.	8	21.5	23.0	19.4	10.3	36.5	1.3	0.3	5	75.0
STADIUM II										
NICHTINT. BEH.	16	7	9.5	6.2	2.4	16.1	0.8	0.4	0	0
INTENSIV BEH.	23	34	36.0	25.7	9.9	66.5	1.4	0.4	8	34.8

Abb. 10: Gesamtübersicht der Ergebnisse.

n = Anzahl der Patienten
$\tilde{x}_m$ = Medianwert
$\tilde{x}_g$ = geometrischer Mittelwert
$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert
$s_{\log x}$ = Standardabweichung der log. Werte

num. $(\log x - s_{\log x})$ = untere Grenze des geometrischen Streubereichs, d.h. 15,9 % der Patienten sind nach einer ÜZ von ... Monaten verstorben.

num. $(\log x + s_{\log x})$ = obere Grenze des geometrischen Streubereichs, d.h. 84,1 % der Patienten sind nach ... Monaten verstorben.

IV Diskussion

Als Maßstab für den Erfolg einer Behandlungsmethode bzw. Medikamentes gibt es verschiedene Möglichkeiten. So wählen einige Autoren Remissionen im subjektiven Befinden der Patienten, wie Befreiung von Knochenschmerzen, Mobilisierung bislang Bettlägriger, Leistungssteigerung sowie erneute Arbeitsfähigkeit und objektiv auswertbare Besserung einzelner klinischer Parameter, wie Paraproteinspiegel im Serum und Urin, Hb-Gehalt, Senkungsbeschleunigung, Sternalmarksbefund und Rückbildung von osteolytischen Herden im Röntgenbild als Kriterien für einen bestimmten Therapieerfolg. (1, 9, 11, 13, 34, 51, 64, 71)

Von außergewöhnlich langen Überlebenszeiten einzelner Patienten berichten mehrere Autoren (4, 24, 31, 33).

Über Untersuchungen zur Krankheitsdauer von Patientenkollektiven liegen ebenfalls Berichte vor (21, 40, 44, 45, 46, 47, 65, 76), in denen Zeiträume von 3 - 17 Monaten erwähnt werden. Dabei wird als Krankheitsdauer die Zeit vom Auftreten der ersten Krankheitssymptome bis zum Tode gerechnet. Bedenkt man dabei, von wie vielen vieldeutigen Faktoren die Ermittlung des Zeitpunkts der ersten Symptome abhängt, ist diese Zeitangabe ungenau und zum Vergleich eines Therapieerfolges nicht geeignet. Exakter ist die Angabe der Überlebenszeit. Darunter verstehen wir die Zeitspanne vom Therapiebeginn bis zum exitus letalis. Bei nicht behandelten Patienten umfaßt sie den Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum Tode.

Eine Tabelle von Daten der ÜZ einzelner Gesamtkollektive folgt unten.

Tab. 5 Literaturangaben zur Überlebenszeit von Kollektiven behandelter und unbehandelter Plasmocytompatienten

Autor	Publikationsjahr	Patientenkollektiv n	ÜZ (Monate) $\bar{x}$	ÜZ (Monate) x_g	Therapie
Bayrd, E. and F. Heck (5)	1947	55	10		Cooley's Toxin P^{32}, Rö
Anda, L. (1)	1950	11	23,7		Rö
Kenny, J.J. and W.C.Moloney (33)	1956	48	15,5		Urethan
Osgood, E.E. (54)	1960	192		7,1	Literaturangaben mit verschiedenen Behandlungsmeth.
Osgood, E.E. (54)	1960	33		6,7	Urethane, P^{32} Corticoide
Feinleib, M. and B. MacMahon (20)	1960	238		3,5	keine Therapieangabe

Autor	Publikationsjahr	Patientenkollektiv n	ÜZ (Monate) $\hat{x}$	ÜZ (Monate) $\tilde{x}_g$	Therapie
Schuhmacher et.al. (65)	1962	14	29,5		Urethan, Sanamycin E39, ThioTEPA, Stilbamide, Rö (5 Pat)
		6	7		geringe Dosis Endoxan
		8	22,1		hohe Dosis Endoxan Pat.lebten noch alle zum Zeitpkt. der Veröffentl.
Bergsagel et al. (7)	1965	12	48		Melphalan Responders
		70	36		Intermediate gt.
		9	12		Non responders
Owen, D.M. (57)	1965	98	11,9		Leukeran, Urethan 1-Phenylalanin
Drivsholm, A. and A.Videbaek (18)	1966	55	21,4±13,1		Melphalan (Rö, Steroide)
Olah, A. (52)	1966	11	15,3		Endoxan, Corticoide
Hoogstraten et al.	1967	64	23		Melphalan

$\hat{x}$ = arithmetisches Mittel

$\tilde{x}_g$ = geometrisches Mittel

Die niedrigste ÜZ erreichte das Patientenkollektiv von Feinleib und MacMahon (19), das 238 Patienten umfaßte. Es liegen in dieser Arbeit keinerlei Angaben zur Therapie vor, noch in welchem Krankheitsstadium die Patienten zur stationären Aufnahme kamen. So kann es sich also durchaus um überwiegend unbehandelte Patienten handeln, was die relativ geringe ÜZ von 3,5 Monaten erklären könnte.

Eine Literaturstudie von Osgood (53) über 192 Patienten mit verschiedenen nicht genau angegebenen Behandlungsmethoden ergab eine ÜZ von 7,1 Monaten. Die ÜZ von 32 von ihm selbst beobachteten Patienten, die mit Urethan, P^{32} und Corticoiden behandelt wurden, unterschied sich nicht signifikant von diesem Mittelwert. Die Angaben waren geometrische Mittelwerte, die für ein Kollektiv, das einen log-normalen Verteilungstyp zeigt, wie diese Autoren nachgewiesen haben, repräsentativer ist als der arithmetische Mittelwert. Eine erstaunlich hohe ÜZ von 23,7 Monaten überlebten 11 Patienten von Anda (1), die ausschließlich mit Röntgenstrahlen behandelt wurden. Von diesen Myelompatienten waren 7 anfangs solitär, die erst später multipel wurden, 4 Patienten hatten von vornherein multiple Herde. Solitäre Myelome sind nach Aussage des Autors strahlensensibel und in manchen Fällen sogar durch Röntgenstrahlen zu heilen. Da solitäre Myelome oft einen langsameren Verlauf mit geringer Progredienz haben als primär multiple, ist der hohe arithmetische Mittelwert der ÜZ für dieses kleine Krankenkollektiv erklärlich.

Eine besonders lange ÜZ von 48 Monaten wiesen 12 Patienten von Bergsagel et al. (7) auf, die mit Melphalan behandelt wurden. Der Autor teilt sein Kollektiv von 132 Patienten in 3 Gruppen.

Die erste, die auf Melphalantherapie anspricht und objektive Besserung in klinisch meßbaren Parametern zeigt, wie Abnahme des Paraproteinspiegels im Serum um 50 % oder weniger, Senkung der Proteinausscheidung im Urin um 50 % oder weniger, Anstieg des Hb-Gehaltes um 2 g % oder mehr, Verkleinerung des tastbaren Plasmocytomtumors und Senkung des Calciumspiegels von mehr als 6 maequ/1 auf 5 maequ/1 oder weniger. Patienten, die im Zeitraum von 3 Wochen verstarben, wurden von der Studie ausgeschlossen. In eine 2. Zwischengruppe von 70 Patienten, die 36 Monate überlebte und die 3. Gruppe von 9 Patienten, die auf Melphalantherapie nicht ansprach, und 12 Monate überlebte. Nach Angabe des Autors können die ÜZ-Kriterien bei den vergleichsweise kleinen Gruppen von 12 erfolgreich behandelten zu 9 nicht erfolgreich behandelten Patienten bei insgesamt 91 Patienten nicht als gesichert angesehen werden.

Die Kollektive von Kenny und Moloney (32) sowie von Olah (51) überlebten cirka 15 Monate, wobei einmal mit Urethan, das andere Mal mit Endoxan und Corticoiden behandelt wurden.

Bei 2 Autoren (17, 26), die beide mit Melphalan therapierten, erreichten die Patienten eine ÜZ von 23 Monaten, was etwa der ÜZ unserer Patientengruppe des Stadium II entspricht.

Es gibt bis jetzt nur wenige Autoren, die eine behandelte mit einer unbehandelten Patientengruppe vergleichen. (Siehe Tabelle 6)

Batts (4) berichtete 1939 von einem Gesamtkollektiv von 40 Plasmocytompatienten, deren ÜZ insgesamt 15 Monate betrug. 23 Patienten (58 %) erhielten Röntgenbestrahlungen (Einzeldosis 600 r); ihre ÜZ betrug

23 Monate. Diese ÜZ entspricht fast genau den 25,1 Monaten, die unsere spezifisch mit einer ganzen Reihe antitumoröser Mittel behandelten Patienten erreichten!

17 der Patienten von Baats wurden nur symptomatisch behandelt und überlebten 6 Monate. 4 von den symptomatisch behandelten Patienten verstarben wenige Tage nach Krankenhausaufnahme. Klammert man diese 4 Patienten vom Vergleich aus, ergab sich für die restlichen 13 Patienten eine ÜZ von 8 Monaten. Weitere Studien zeigten, daß diese Patienten durchschnittlich 4 Monate später zur Beobachtung kamen als die mit Röntgenstrahlen therapierten Vergleichspatienten, die Krankheit also schon viel fortgeschrittener war. Rechnet man daher ihrer ÜZ von 8 Monaten noch weitere 4 Monate hinzu, ergab sich eine ÜZ von 12 Monaten. Wiederum ist die Übereinstimmung mit 12,6 Monaten unserer unbehandelten Patienten frappant.
1948 berichteten Garland und Kennedy (20) von 18 mit Röntgenstrahlen behandelten Myelomkranken mit einer ÜZ von 8,5 Monaten, sowie von 3 Patienten mit symptomatischer Therapie, die 2,3 Monate überlebten. Mass (46) erwies 1962 die Unbeeinflußbarkeit der ÜZ von Myelomkranken durch alleinige Prednison-Therapie (40 mg/die) in einem Doppelblindversuch. Die Krankheitsdauer betrug sowohl in der spezifisch behandelten als auch in der Placebo-behandelten Gruppe 17 Monate. Beide Patientengruppen waren hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Anamnesedauer und der früher erhaltenen spezifischen Therapie homogen.

Dieses Zeitintervall entspricht der von Osgood (53) aus 600 publizierten Plasmocytomfällen ermittelten mittleren Krankheitsdauer (Medianwert = $\tilde{x}_M$) von ebenfalls 17 Monaten.

Günstigere Ergebnisse werden 1963 von der Arbeitsgruppe um Obrecht (50) mit alkylierenden Cytostatica veröffentlicht. Eine Gruppe von 69 Myelompatienten, deren Homogenität bezüglich der Anamnesendauer, des Erkrankungsalters und des Hb-Wertes bei stationärer Aufnahme gesichert war. Davon erhielten 61 Patienten eine spezifische Therapie, ihre ÜZ betrug 7,1 Monate, dagegen erreichten 8 unbehandelte Patienten eine ÜZ von nur 3,3 Monaten.
Eine Abhängigkeit der ÜZ von der Anamnesedauer war statistisch nicht zu sichern, so daß prognostische Aussagen nicht möglich waren.

Zu ähnlichen Ergebnissen mit einem alkylierenden Cytostaticum, dem Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) kommen 1963 auch Rivers et al. (60) in einer als Doppelblindversuch angelegten Untersuchungsreihe.
Ihre Patientenkollektiv umfaßte 54 Personen.
29 davon wurden mindestens 4 Wochen lang täglich mit 4 mg/kg Körpergewicht Endoxan behandelt. Diese Patienten erreichten eine ÜZ von 12,25 Monaten, wobei außerdem von klinischen und subjektiven Besserungen unter Einfluß der Therapie berichtet wurde.
25 mit Placebo behandelten Patienten überlebten dagegen nur 3,75 Monate.

1964 berichtete Korst et al. (36) und die Study Committe of the Midwest Cooperative Chemotherapie Group (67) über Behandlungsergebnisse mit Cyclophosphamid. Von 165 Patienten zeigten 71 % subjektive und klinische Remissionen, 35 % der Patienten zeigten eine Besserung des Blutbildes, 18 % Besserung des Knochenmarkbefundes.
Die durchschnittliche ÜZ des Kollektivs betrug 24,3 Monate. 81 optimal behandelte Patienten erreichten eine ÜZ von 32 Monaten. Eine frühere Behandlungsgruppe von 70 Patienten, die mit Urethan behandelt

wurden, überlebte nur 13,5 Monate. In einem Doppelblindversuch von Holland et al. (27) wurde Urethan getestet. Der Autor fand, daß die mit Urethan behandelten Patienten im Durchschnitt etwas früher starben als die mit Placebo behandelten. Dieser lebensverkürzende Effekt von Urethan wurde signifikant bei Patienten mit schlechter Prognose, die nach dem Hb-Gehalt, dem Sternalmarkbefund, der Azotämie und dem Allgemeinzustand gestellt wurde. Bei Patienten mit guter Prognose waren die ÜZ bei Urethan- und Placebobehandelten Patienten gleich.

Um die Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Intensität der Behandlung zu zeigen, nahm Ramsbott (58) eine Aufteilung in "unterschwellig" und "ausreichend" behandelte Patienten vor. Zu den unbehandelten Patienten wurden alle Kranken gezählt, die entweder gar keine Behandlung oder eine nur symptomatische erfahren hatten, außerdem Patienten, die weniger als 4 Wochen cytostatisch behandelt wurden. Als ausreichend behandelt wurden Patienten angesehen, die mindestens 3 Monate mit einer Minimaldosis von 9 g Endoxan behandelt wurden. Die Überlebenszeit wurde als die Zeitspanne von der Diagnosestellung (nicht Therapiebeginn) bis zum Exitus letalis definiert. Die Errechnung der Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen wurde mit Hilfe der "indirekten Sterbetafeln" vorgenommen. Von den 205 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 121 nur symptomatisch behandelt und überlebten 4,4 Monate. 53 unterschwellig behandelte Patienten erreichten eine ÜZ von 8,3 Monaten, die 31 ausreichend therapierten Patienten überlebten 39 Monate. Sämtliche Werte sind Medianwerte.

Tab. 6 Literaturangaben mit Vergleich der Überlebenszeiten (ÜZ) von behandelten und unbehandelten Patientenkollektiven

Autor	Publikationsjahr	Behandelte Patienten n	ÜZ (Monate)	Unbehandelte Patienten n	ÜZ (Monate)	Therapie
Batts, M. (4)	1939	23	23	17	6	Strahlentherapie
Garland, L.H.and B.R.Kennedy (21)	1948	7	10,4	3	2,3	Strahlentherapie
Mass, R.E. (47)	1962	33	17	32	17	40 mg Prednison
Obrecht et al.(51)	1963	54	11 (7,1)	8	4,5 (3,3)	Rö, Cytostatica, Corticoide
Rivers et al.(61)	1963	29	12,25	25	3,75	Endoxan
Korst et al.(37)	1964			81 70	32 13,5	optimal m.Endoxan Urethan
Holland et al.(28)	1966	47	6	36	10,5	Urethan
Rambsbott C.(58)	1966	53 "unterschwellig" 31 "ausreichend" (Medianwerte)	12 (8,3) 56 (39)	121	6,3 (4,4)	Endoxan (optimal)
Köhle	1970	58	(16)	7	(7)	Rö, Cytostatica, Corticoide

Alle Überlebenszeiten sind im arithmet. Mittel angegeben; in Klammern geometrische Mittel. Medianwerte sind besonders gekennzeichnet.

Wir sehen, daß ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren nur bedingt möglich ist, da Unterschiede sowohl in der Wahl des zur Therapiebeurteilung herangezogenen Zeitraums als auch in der Auswahl der Patienten und der angewandten Therapie bestehen. Die Sicherung einer Homogenität des Krankenguts wird außerdem nur bei wenigen Autoren vorgenommen. (46, 51)

Während unser "Gesamtkollektiv" (die Zusammenfassung der Patienten ohne Berücksichtigung von Therapie, Krankheitsstadium und ohne Sicherung der Altershomogenität) eine ÜZ von 14,1 Monaten erreichte, wurde sie von Batts mit 15 Monaten, Mass 17 Monaten, Rivers et. al. 6,5 Monaten, Korst 24,5 Monaten angegeben. (Die Angaben der Autoren sind arithmetische Mittelwerte) Osgood berichtete von 7,1 Monaten, Feinleib und Mac Mahon von 3,5 Monaten, Ramsbott von 4,4 Monaten.

Unsere spezifisch behandelten Patienten haben eine ÜZ von 15,3 Monaten. Aufgetrennt nach Krankheitsstadien: Stadium I 19,4 Monate, Stadium II 23,4 Monate. (Eine Auftrennung des Krankenguts in verschiedene Krankheitsstadien liegt bei anderen Autoren nicht vor.)
Garland und Kennedy berichteten von 8,5 Monaten, Obrecht von 7,1 Monaten, Rivers et al. von 12,25 Monaten, Korst et al. von 32 Monaten, Ramsbott von 39 Monaten (optimal mit Endoxan behandelt).

Die Autoren, die mit uns den positiven und lebensverlängernden Einfluß einer Therapie beim Plasmocytom bejahen (36, 40, 60,67) verwandten alle moderne Cytostatica mit alkylierenden Substanzen (36, 60) oder diese in Kombination mit Röntgenbestrahlungen und Corticisteroiden (50).

Die Autoren, die die Lebensdauer der Myelompatienten durch Therapie nicht beeinflußbar halten, oder sogar von einer Verkürzung der ÜZ berichteten, behandelten entweder mit Urethan (26) oder mit Cooley's Toxin, P^{32} und Röntgenstrahlen (5) oder nur mit Corticosteroiden (46, 47, 51).

Zu der Frage der Frühbehandlung nehmen Brunner (13), Schumacher et al. (64) und Waldenström (71) Stellung. Brunner vertritt die Auffassung, objektive Krankheitsparameter, wie eine Anämie unter 11 g %, Leuko- oder Thrombozytopenie infolge Markverdrängung, bei einem Gesamteiweiß von über 10 g % und/oder einer Viskosität des Serums über 3,0, sollte die Indikation zur zytostatischen Behandlung sein. Ebenso Symptome, die durch die Paraproteinämie bedingt sind, also hämorrhagische Diathese, Polyneuropathie, Kryoglobulinämie, beginnende Niereninsuffizienz, massive Proteinurie und Paramyloidose. Plasmocytome mit massiver Bence-Jones Proteinurie oder reine Bence-Jones Myelome sollten im Hinblick auf das hohe Risiko eines sicher auftretenden tubulären Nierenschadens frühzeitig behandelt werden.

Schumacher et al. begründet eine Frühbehandlung der Plasmocytompatienten mit den immer auftretenden sekundären Organschäden, die an der Niere besonders ausgeprägt sind. So beobachtete der Autor eine vermehrte Beteiligung weiterer Organe, je länger die Krankheit unbehandelt blieb. Da eine einmal bestehende Nierenschädigung nur in den wenigsten Fällen durch eine zytostatische Behandlung beeinflußbar ist, ergibt sich für ihn die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen intensiven Behandlung der Plasmocytome.

Auch Waldenström spricht sich für eine Frühbehandlung aus, wenn es sich um ein Plasmocytom mit hohem

M-Gradient und ausgeprägtem Sternalmarksbefund handelt, noch ehe sich Skelettherde ausgebildet haben.

Wir können zu der Frage einer intensiven Frühbehandlung der Plasmocytompatienten noch nicht endgültig Stellung nehmen, da der Anteil der lebenden Patienten in unseren Beobachtungsgruppen des Stadium I ungleich groß ist. Der wesentlich größere Anteil der noch lebenden Patienten in der Gruppe der intensiv behandelten Patienten (75 % gegenüber 45 %) spricht eher für den lebensverlängernden Einfluß einer frühzeitig einsetzenden Therapie. Gültige Aussagen können jedoch erst nach Vorliegen der abgeschlossenen ÜZ dieser Patienten oder zumindest einer der Patientengruppen gemacht werden.

Es sei hier noch erwähnt, daß durch eine sinnvoll angewandte Therapie es häufig möglich war, die Lebensführung unserer Patienten gerade des Stadium II, das durch die verschiedenen Komplikationen, wie Frakturen, Osteoporoseschmerzen, Blutungsneigung, hochgradiger Anämie, stark eingeschränkt war, nicht nur zu verlängern, sondern auch beschwerdefrei zu gestalten.

V. Zusammenfassung

Die Überlebenszeit von 65 teils behandelten, teils unbehandelten Plasmocytompatienten wurden ermittelt. Berücksichtigt wurde nur die Strahlen-, Cytostatica- und Corticoidtherapie.

1. Zur Erhaltung der Homogenität der Vergleichsgruppen mußten wir 7 Patienten, die über 70 Jahre alt waren, in der Analyse unberücksichtigt lassen.
2. In Abhängigkeit vom Fortschritt des Krankheitsprozesses nahmen wir eine Zuordnung der Patienten in ein unkompliziertes Stadium I und ein fortgeschrittenes Stadium II vor.
3. Die Intensität der durchgeführten Therapie wurde durch eine Trennung in eine "intensiv" und eine "nicht intensiv" behandelte Patientengruppe berücksichtigt.

Das geometrische Mittel für die Überlebenszeit der Patienten des Stadium I betrug für die nicht intensiv behandelten Patienten 20,4 Monate, für die intensiv behandelten 19,4 Monate. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Da in beiden Patientengruppen noch Patienten leben, zudem noch in unterschiedlichen Anteilen, ist eine sichere Aussage über den Wert einer intensiven Therapie der Plasmocytomerkrankung schon in einem frühen, unkomplizierten Stadium nicht möglich. Der wesentlich höhere Anteil noch lebender Patienten in der Gruppe der intensiv behandelten spricht aber eher im Sinne eines erfolgversprechenden Therapieeinsatzes auch in diesem Stadium.
Bei den Patienten des Stadium II betrug die Überlebenszeit der nicht intensiv behandelten Patienten 6,2 Monate, die der intensiv behandelten 25,7 Monate. Diese Differenz ist statistisch hoch signifikant und belegt eindeutig den Effekt einer antitumorösen Therapie in diesem Stadium.

Literaturverzeichnis

(1) ANDA, L.: Multiple Myeloma.
Acta radiol. (Stockh.) 33, 515-528 (1950)

(2) ADNER, G., G. WALLENIUS and I. WERNER:
Macroglobulinemia and Myelomatosis.
Acta. med. scand. 168, 431-437 (1960)

(3) APITZ, K.: Die Paraproteinosen. (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels beim Plasmocytom) Virchows Arch. path. Anat. 306, 631-699 (1940)

(4) BATTS, M.: Multiple Myeloma. Review of 40 Cases. Arch. Surg. 39, 807-823 (1939)

(5) BAYRD, E.D. and F.J. HECK: Multiple Myeloma.
A Review of 83 proved Cases.
J. Amer. med. Ass. 133, 147-157 (1947)

(6) BENCE-JONES, H.: On a new substance ocurring in the urine of a patient with "mollities ossium". Phil. Trans. B. 138, 55 (1848)

(7) BERGSAGEL, E.D., P.J. MIGLIORE and
K.M.GRIFFITH: Myeloma Proteins and the clinical Response to Melphalan Therapy.
Science, 148, 376-377 (1965)

(8) BERGSAGEL, E.D., C.C. SPRAGUE, C. AUSTIN and K.K. GRIFFITH: Evaluation of New Chemotherapeutic Agents in the treatment of Multiple Myeloma. IV. L-Phenylalanine Mustard (NSC-8806) Cancer Chemother.Rep. 21, 87-99 (1962)

(9) BERGSAGEL, E.D., C.C. SPRAGUE and S.W. ROSS:
Evaluation of New Chemotherapeutic Agents in the treamtment of Multiple Myeloma. I. Plan of Study. Cancer Chemother. Rep. 21, 69-73 (1962)

(10) BOAG, J.W.: Maximum likelihood estimates of proportion of patients cured by cancer therapy. J. roy. Stat. Soc., Ser. B, 11, 15-53 (1949)

(11) BOCK, H.E.: Zur Therapie der Plasmocytome. (Kahlersche Krankheit)
Méd. et Hyg. (Genève) 17, 482-494 (1959)

(12) BRAUN, A.: Myeloma.
Neoplasma 13, 547-555 (1966)

(13) BRUNNER, K.W.: Die Therapie des Plasmocytoms. Dtsch. med. Wschr. 34, 1505-1507 (1967)

(14) CARSON, C.C., C.V. ACKERMANN and J.D. MALTBY: Plasmacell Myeloma. Clinical Pathologic Review of 90 Cases. Amer. J. clin. Path. 25, 849-888 (1955)

(15) DALRYMPLE, J.: On the microscopical character of mollities ossium. Dublin J. med. Sci. 2, 85-94 (1846)

(16) DAVISON, C. and B.H. BALSER: Myeloma and its neural complications. Arch. Surg. 35, 913-936 (1937)

(17) DRIVSHOLM, A. and A. VIDEBAEK: Alkeran (Melphalan) in the Treatment of Myelomatosis. Acta med. scand. 445, 187-193 (1966)

(18) FEINLEIB, M. and B. MACMAHON: Variation in the Duration of Survival of Patients with the Chronic Leukemias. Blood 15, 332-349 (1960)

(19) FEINLEIB, M. and B. MACMAHON: Duration of Survival in Multiple Myeloma. J. nat. Cancer Inst. 24, 1259-1269 (1960)

(20) GARLAND, L.H. and B.R. KENNEDY: Roentgen Treatment of Multiple Myeloma. Radiology 50, 297-317 (1948)

(21) GERHARTZ, H.: Clinical Results with Cyclophosphamide and Triethylene Iminoquione. Elsevier Publishing Comp., Amsterdam 1964, Chemotherapy of Cancer.

(22) GESCHICKTER, C.F. and M.M. COPELAND: Multiple Myeloma. Arch. Surg. 16, 807 (1928)

(23) GROSS, R.E. and W.W. VAUGHAN: Plasmacell Myeloma, Report of 2 Cases with unusual Survival of 6 and 10 Years. Amer. J. Roentgenol. 39, 344-352 (1938)

(24) HAUT, A., S.J. ALTMANN, G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE: The influence of Chemotherapy on survival in acute Leucemia. Blood 10, 875-895 (1955)

(25) HEINIVAARA, O. and A. EISALO: Multiple Myeloma. A. study of 34 cases with special reference to alpha myeloma. Acta. med. scand. 168, 211-218 (1960)

(26) HOOGSTRATEN, P., P.S. SHEEHE, J. CUTTNER, T. COOPER, R.A. KYLE, R.A. OBERFIELD, S.T. TOWNSEND, J.B. HARLEY, D.M. HAYES, G. COSTA and J.F. HOLLAND: Melphalan in Multiple Myeloma. Blood 30, 74-83 (1967)

(27) HOLLAND, J.F., H. HOSLEY, C. SCHARLAU, P.C. CARBONE, E. FREI, C.O. BRINDLEY, T.H. HALL, B.J. SHNIDER, G.L. GOLD, L. LASAGNA, H.A. OWENS jr. and S.P.MILLER: A controlled trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma. Blood 27, 328-342 (1966)

(28) INNES, J. and J. NEWALL: Myelomatosis. Lancet 1, 239-245 (1961)

(29) KAHLER, O.: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. Prag. med. Wschr. 14, 33-35 und 45-49 (1889)

(30) KANZOW, U., G. FRANKEN und F. KUHN: Differenzierung der Paraproteine beim Plasmocytom und der Makroglobulinämie Waldenström. Dtsch. med. Wschr. 50, 2437-2440 (1961)

(31) KENNY, J.J. and W.C. MOLONEY: Long-term survival in multiple myeloma, report of 3 cases. Ann. intern. Med. 45, 950-957 (1956)

(32) KENNY, J.J. and W.C. MOLONEY: Multiple Myeloma: Diagnosis and management in a series of 57 cases. Ann. intern. Med. 46, 1079-1091 (1957)

(33) KESTERSON, J. and B. MCSWAIN: Myeloma of Bone. J. Bone Jt Surg. 34 A, 224-228 (1952)

(34) KLUGMANN, H.J.: Zur Klinik des Plasmocytoms. Dtsch. Gesundh.-Wes. 18, 1289-1295 (1963)

(35) KOLER R.D., A.J. SEAMAN and E.E. OSGOOD: Continous therapy of acute leukemias, comparison of therapeutic agents. Proceeding of the Sixt International Congress of the International Society of Hematology, New York, Grune and Stratton (1958)

(36) KORST, D.R., G.D. GLIFFORD, W.M. FOWLER, J. LOUIS, J. WILL and H.E. WILSON: Multiple Myeloma. II. Analysis of Cyclophosphamide Therapy in 165 Patients. J. Amer. med. Ass. 189, 758-762 (1964)

(37) LATOURETTE, H.B., H.B. LAMPE and F.J. HODGES: Organized clinical investigation of cancer. Univ. Mich. med. Bull. 22, 192-210 (1956)

(38) LAWRENCE, J.H. and L.R. WASSERMAN: Multiple Myeloma: A Study of 24 Patients treated with radioactive Isotopes (P^{32} and SR^{89}) Ann. intern. Med. 33, 41-55 (1950)

(39) LEA, D.E.: Biological assay of carcinogens. Cancer Res. 5, 633-640 (1945)

(40) LINKE, A. und B. FREUDENBERGER: Über die Chemotherapie der Hämoblastosen und maligner Tumoren. Chemotherapeutische Probleme maligner Tumoren. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag (1960)

(41) MÄRKI, H.H. und R. SIEGENTHALER: Hämatologische und morphologische Befunde bei rudimentärer Paraproteinämie. Schweiz. med. Wschr. 95, 1430-1431 (1965)

(42) MÄRKI, H.H. und F. WUHRMANN: Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämie. Klin. Wschr. 43, 85-90 (1965)

(43) MÄRKI, H.H. und F. WUHRMANN: Rudimentäre Paraproteinämie, eine Frühform des multiplen Myeloms? Schweiz. med. Wschr. 93, 1381-1387 (1963)

(44) MÄRKI, H.H., F. WUHRMANN und A. LARGIADERE: Zur prognostischen Beurteilung der Plasmocytomkrankheit. Schweiz. med. Wschr. 95, 586-589 (1965)

(45) MARTIN, J.R. and L. JOHNSON: Multiple Myelomatosis. A review based on 68 Patients. Canad. med. Ass. J. 76, 605-615 (1957)

(46) MASS, R.E.: A Comparison of the Effect of Prednison and a Placebo in the Treatment of Multiple Myeloma. Cancer Chemother. Rep. 16, 257-259 (1962)

(47) MASS, R.E.: Clinical Evaluation of 1-Aminocyclopentanecarbolic Acid (NSC-1026) in Plasmocytic Myeloma. Cancer Chemother. Rep. 29, 17-19 (1963)

(48) NORDENSON, N.G.: Myelomatosis. Acta med. scand. 445, 178-186 (1966)

(49) OBRECHT, P.: Die Lebenserwartung Hämoblastosekranker. Med. Klinik 50, 1985-1990 (1961)

(50) OBRECHT, P., E. KALLITERAKIS und D. KLEMM: Die Krankheitsdauer und Überlebenszeit beim multiplen Myelom. Klin. Wschr. 41, 891-898 (1963)

(51) OLAH, A.: Zur Therapie des Plasmocytoms. Praxis 55, 258-266 (1966)

(52) OSGOOD, E.E.: Methods for analyzing survival data illustrated bei Hodgkin's disease. Am J. Med. 24, 40-47 (1958)

(53) OSGOOD, E.E.: The Survival Time of Patients with Plasmocytic Myeloma. Cancer Chemother. Rep. 9, 1-10 (1960)

(54) OSGOOD, E.E. and A.J. SEAMAN: Treatment of the chronic leucemias: Results of therapy of 163 patients by titrated regularly spaced total body radioactive phosphorus or roentgen irradiation. J. Amer. med. Ass. 150, 1372-1379 (1952)

(55) OSGOOD, E.E., A.J. SEAMAN and R.D. KOLER: Natural history and course of the leucemias. Proceeding of the Third National Cancer Converence, Philadelphia, Lippincott (1957)

(56) OWEN, D.M.: Multiple Myeloma. A review based on 98 cases. Geriatrics 20, 1048-1064 (1965)

(57) POINTON, R.S.: Chemotherapy of Multiple Myelomatosis. Clin. Radiol. 12, 17-19 (1961)

(58) RAMSBOTT, C.: Zur Lebenserwartung unbehandelter und behandelter Plasmocytomkranker. Inauguraldissertation Berlin 1966

(59) RAMSBOTT, C., H. GERHARTZ und P. OBRECHT: Zur Lebenserwartung unbehandelter und behandelter Plasmocytomkranker. Blut 14, 217-233 (1967)

(60) RIVERS, S.L., R.M. WHITTINGTON and M.E. PATNO: Comparison of Effect of Cyclophosphamide and a Placebo in Treatment of Multiple Myeloma. Cancer Chemother. Rep. 29, 115-119 (1963)

(61) RUNDLESS, R.W. and E.V. COONRAD: The Treatment of Multiple Myeloma. Proceeding of Third National Cancer Conference, Philadelphia, Lippincott 1957

(62) RUSTIZKY, J.: Multiples Myelom. Dtsch. Z. Chir. 3, 162-172 (1873)

(63) SCHEUERLEN, P.G.: Paraproteinämie kann benigne sein. Referat nach Vortrag auf dem Kongress für ärztl. Fortbildung Davos 1966. Medical Tribune 21, 13 (1966)

(64) SCHUMACHER, K., J. LANGE und K.W. FRITZ: Zur Therapie des Plasmocytoms mit dem zyklischen N-Lost-Phosphamidester Endoxan. Münch. med. Wschr. 44, 2110-2117 (1962)

(65) SNAPPER, J., L.B. TURNER and H.L. MOSCOWITZ: Multiple Myeloma. Grune and Stratton, New York 1953

(66) STOBBE, H. und G.P. WILDNER: Eine Morbiditätsstatistik des Plasmocytoms. Dtsch. Gesundh.-Wes. 18, 1318-1322 (1963)

(67) Study Committee of the Midwest Cooperative Chemotherapy Group: Multiple Myeloma. General Aspects of Diagnosis, Course and Survival. J. Amer. med. Ass. 188, 741-745 (1964)

(68) TIVEY, H.: The natural history of untreated acute leukemia. Ann. N.Y. Acad. Sci. 60, 322-358 (1954)

(69) TIVEY, H.: The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemia. Ann. J. Roentgenol. 72, 68-93 (2954)

(70) VIDEBAEK, A. and H. JOHANSEN: Prognosis in 80 Cases of Multiple Myeloma. Dan. med. Bull 3, 174-176 (1956)

(71) WALDENSTRÖM, J.: Melphalan Therapy in Myelomatosis. Brit. med. J. 5387, 859-865 (1964)

(72) WALDENSTRÖM, J.: Die Myelomkrankheit. - Vorkommen und Verlauf in einer Stadtbevölkerung. Med. Klin. 59, 413-416 (1964)

(73) WALDENSTRÖM, J.: Poly-eller monoklonal hypergammaglobulinemi. Nord. Med. 77, 365-373 (1967)

(74) WINTROBE, M.M.: Clinical Hematology. Leu and Ferbiger, Philadelphia 1961

(75) ZIMMERMANN, S.: Paraproteinämien bei verschiedenen internen Krankheiten. Münch. med. Wschr. 48, 2423-2428 (1965)

(76) ZÖTL, E.: Ergebnisse der Plasmocytombehandlung mit Endoxan. Münch. med. Wschr. 104, 2414-2415 (1962)

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock.

Herrn Dr. Chr. Fröhlich danke ich für die Unterstützung und Beratung, die er mir bei der Ausführung der Arbeit zuteil werden ließ.

Ebenso danke ich Herrn Dr. A. Rietsch für die Beratung bei den statistischen Methoden dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 8. Dezember 1942 wurde ich, Ulla Köhle, als 3. Kind des Fabrikanten Paul Köhle und seiner Frau Else geb. Deines in Esslingen geboren.
Von 1949 besuchte ich die Volksschule in Esslingen, anschließend das Mädchengymnasium, an dem ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1962 in Freiburg, wo ich 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1964 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Das klinische Studium absolvierte ich in Tübingen, dort bestand ich im Februar 1968 die ärztliche Prüfung. Die Ausbildung als Medizinalassistent erfolgte an der Privatklinik Dr. Guth in Hamburg, am Charlottenhaus e.V. Stuttgart, an der Augenklinik des Klinikum Steglitz, Berlin sowie am Städtischen Krankenhaus Neukölln, Berlin.